

MOLNUPIRAVIR'S PREMATURE AUTHORISATION

Imbalance in baseline characteristics in molnupiravir trials

モルヌピラビルの早すぎる承認

モルヌピラビルの臨床試験における背景因子の偏り

医師 浜 六郎 (NPO 医薬ビジランスセンター)

BMJ 2022;377:o977 <https://www.bmj.com/content/bmj/377/bmj.o977.full.pdf> 出版日：2022.4.26

Brophy は Editorial[1]で、早期終了した試験 1 件だけに基ついで承認の決定を下す危険性を強調しています。モルヌピラビル試験には、さらにいくつかの問題があります[2,3]。

- モルヌピラビルに関連した入院または死亡のリスク減少は、性別で調整した場合、全ランダム割付集団では有意ではありませんでした (ハザード比 0.69、95%信頼区間 0.48 から 1.01)。
- モルヌピラビルは、中間解析後は COVID-19 を悪化させる可能性があります。中間解析の対象にならず最終解析の対象になった集団について、入院または死亡のリスクを単純計算すると、モルヌピラビル群 (6.2%) は、プラセボ群 (4.7%) に比べて有意ではないものの多い傾向がありました。
- Move-Out 試験[2]には、背景 (試験開始時) の危険因子に、モルヌピラビルに有利な深刻な偏りがあります。慢性閉塞性肺疾患患者が、モルヌピラビル群に有意に少なく割付されていました (オッズ比 0.31、 $P = 0.0043$) [4]。肥満以外の危険因子を有する対象者の割合の合計は、プラセボ群 (51.8%) よりもモルヌピラビル群 (43.4%) で有意に少なかった (オッズ比 0.71、 $P = 0.019$)。4 つの危険因子 (糖尿病、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患、活動性癌) に限定すると、背景のリスクはモルヌピラビル群ではほぼ 40%低かった (オッズ比 0.61、 $P = 0.0043$) [4]。これらの結果は、中間解析の前に、(二重遮蔽の) 遮蔽が外れていたことを示唆しています。
- 全ランダム割付集団でも、重大な偏り (肥満を除く) があります (オッズ比 0.79、 $P = 0.0314$)。このことは、公正なランダム化がなされたかどうか、疑問を投げかけます。
- 中等症から重症の COVID-19 を対象とした試験においては矛盾した結果が見られます。サブグループ解析では、モルヌピラビルは中等症の COVID-19 患者に有意に有効であるように見え、効果の程度は、軽症 COVID-19 患者よりも大きかった[5]。しかし、中等症の COVID-19 を対象とした 2 件のランダム化比較試験は、無効が予測されたために中断されていました[6]。
- Move-In 試験[3]では、試験開始前の COVID-19 の重症度に深刻な不均衡があります。スコア 6 の COVID-19 (入院し、非侵襲的人工換気または高流量酸素療法) の患者は、プラセボ群 (8.0%) よりもモルヌピラビル群 (2.3%) で有意に少なかった (オッズ比 0.27、 $P = 0.025$)。しかし、死亡リスクは、プラセボ (2.7%) と比較して、有意ではないがモルヌピラビル群 (6.0%) に高かった (オッズ比 4.69、 $P = 0.105$)。開始時重症度スコア 6 のオッズ比に対する死亡オッズ比の比 (ratio) は、Kolassa の方法[7]で計算すると 17.38 (95%信頼区間 1.6 から 188.8) でした。
- モルヌピラビルは、イヌで不可逆的な骨髄抑制が生じ[5]、DNA 損傷、骨髄毒性、およびヒトの突然変異と関連があります[8]。Move-In 試験[3]で観察された死亡は、骨髄毒性と関連していないのでしょうか？

モルヌピラビルやレムデシビル[9]など、抗ウイルス剤の臨床試験報告書を全面開示する必要があります。そして、ノイラミニダーゼ阻害剤の系統的レビュー[10]で実施されたように、再解析が必要であると考えます。

利益相反： 開示すべきものなし

元のrapid response記事: <https://www.bmj.com/content/376/bmj.o443/rr>.

この記事は、BMJウェブサイトの利用規約に従って、COVID-19のパンデミックの期間中、またはBMJによって別途決定されるまで、個人的に自由に利用できるようになっています。すべての著作権表示と商標が保持されていることを条件として、合法で非営利的な目的の場合（テキストおよびデータマイニングを含む）、記事をダウンロード・印刷が可能です。

This article is made freely available for personal use in accordance with BMJ's website terms and conditions for the duration of the covid-19 pandemic or until otherwise determined by BMJ. You may download and print the article for any lawful, non-commercial purpose (including text and data mining) provided that all copyright notices and trade marks are retained.

参考文献

- 1 Brophy JM. Molnupiravir's authorisation was premature. *BMJ* 2022;376:o443. doi: 10.1136/bmj.o443 pmid: 35241455
- 2 Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. MOVe-OUT Study Group. Molnupiravir for oral treatment of covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med* 2022;386:509-20. doi: 10.1056/NEJMoa2116044 pmid: 34914868
- 3 Arribas JR, Bhagani S, Lobo SM, et al. Randomized trial of molnupiravir or placebo in patients hospitalized with covid-19. *NEJM Evid* 2022;1:EVIDoa2100044. doi: 10.1056/EVIDoa2100044.
- 4 MedCheck Editorial Team. Antivirals for COVID-19: molnupiravir (Lagevrio). Doubt about efficacy due to serious baseline imbalance. *Med Check in English* 2022;8:11-16. <https://www.npojip.org/english/Med-Check/Med%20Check%20Tip-23-2022-04.pdf>
- 5 Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Public assessment report national procedure Lagevrio 200mg hard capsules (molnupiravir). https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1042560/Lagevrio_Public_Assessment_Report.pdf
- 6 Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr* 2021;15:102329. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102329 pmid: 34742052
- 7 Kolassa S. Calculate 95% CI for ratio of odds ratio. <https://stats.stackexchange.com/questions/471805/calculate-95-ci-for-ratio-of-odds-ratio>
- 8 Kabinger F, Stiller C, Schmitzova J, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol* 2021;28:740-6. doi: 10.1038/s41594-021-00651-0 pmid: 34381216
- 9 MedCheck Editorial Team. Remdesivir (trade name: Veklury). Most likely ineffective for COVID-19. *MedCheck in English* 2020;6:39-45. <https://www.npojip.org/english/MedCheck/Med%20Check%20Tip-18-2020-08-21.pdf>
- 10 Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD008965. doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub4. pmid: 22258996